

## A MOHÁK ANTIBIOTIKUS ANYAGAINAK KIMUTATÁSA

(Bevezetés és előzetes közlemény)

SUBA JÁNOS

A természetben meglevő biológiai egyensúly kialakításában nagy szerepük van az élő szervezetek között fennálló antagonisztikus hatásoknak. Egyes élőlények anyagcsere produktumai más élőlények életműködését gátolhatják, megzavarhatják vagy megszüntethetik. Ezt az antibiozisos hatást először a mikroorganizmusok (baktériumok, alacsonyabb rendű gombák) körében észlelték. GALE 1887-ben tapasztalta, hogy a *Micrococcus pyogenes* gátolja a *Bacterium putidum* növekedését, PASTEUR a *Bacillus brevis*-ről állapította meg, hogy akadályozza a lépfene bacillus fejlődését, s már 1877-ben kimondta: „la vie empeche la vie”. Az első bactericid hatású anyagot a *Pseudomonas pyocyanea* tenyészetéből nyerték 1900-ban és „pyocianáz”-nak nevezték el, mivel enzim természetű anyagnak vélték. Felkeltették a mikrobiológusok figyelmét egyes penészgombák is, melyek a baktériumok növekedését gátolták. 1875-ben MANASSZEIN részletesen leírta a „zöld-penész” hatását a baktériumokra. Egyes esetekben pl. luetikus fekélyek gyógyítására alkalmazást is nyertek. Megállapították azt, hogy ez a hatás nem valami táplálkozásbeli konkurrencia, hanem a gátló hatású anyagok jelenlétének eredménye. Ezeket az anyagokat 1899-ben E. WARD „antibiotikum” névvel jelölte. E megnevezés általánosan WAKSMAN (1944) munkássága alapján terjedt el. Az antibiotikumok kutatásában korszakalkotó jelentőségű volt a penicillin felfedezése (1929), mely FLEMING nevéhez fűződik. Az ő zseniális meglátása nemcsak az volt, hogy észrevette a *Penicillium notatum* gátló hatását a *Staphylococcus aureus* tenyészetére, hanem ennek forradalmi jelentőséget is tulajdonított az orvosi terápiában. Sajnos a penicillin előállítását és gyógyszerként való kipróbálását sokáig megghiúsította annak nagy fokú labilitása és csak 1940-ben sikerült FLOREY-nek és munkatársainak oly nagy mennyiségben és tisztított állapotban előállítani, ami lehetővé tette annak klinikai kipróbálását is. 1941-ben már súlyos betegeket gyógyítottak meg vele. 1946-ban sikerül a penicillint kikristályosítani, vegyi szerkezetét megállapítani. A penicillin felfedezése és főleg a gyógyászatban való sikeres alkalmazása nagy lendületet adott a további kutatásoknak és számos nagy hatású antibiotikum felfedezésére került sor. Érdekes, hogy

a sok száz antibiotikum közül a therápiában a sugárgombák (*Aktinomyces*) által termelt hatóanyagok a leghasználhatóbbak. Legjobban ismert ezek közül a streptomycin, melyet WAKSMAN fedezett fel 1944-ben a *Streptomyces griseus* tenyészetében. Ez volt az első hatásos gyógyszere a tbc-nek. DUGGAR 1948-ban fedezte fel az aureomycin-t (klór-tetraciklin), mely a *Streptomyces aureofaciens* anyagcsere-terméke, a nagy vírusok, rickettsiák, Gram negatív baktériumok ellen hatásos. A tetránt, terramycint (oxitetraciklin, 1950) a *Streptomyces rimosus* termeli. A *Streptomyces venezuelae* által termelt klór-*amfenikol*-t (*chloramphenicol*, *chloromycetin*, 1948) mesterségesen is elő tudják állítani. A kutatások nyomán az ismertetett antibiotikumok száma sok százra emelkedett, miközben az antibiotikus anyagok kutatása kiterjedt más növénycsoportokra is. Így a magasabbrendű növények baktericid hatású anyagait fitoncíd névvel jelölték meg, bár ehelyett gyakran használnak antibiotikus anyag megjelölést is. Erre Baron meghatározása is feljogosít. Eszerint antibiotikumnak tekinthető az anyag, ha valamely organizmus aktív anyagcsere-terméke (tekintet nélkül arra, hogy szintetizálták-e vagy nem), gátolja egy vagy több mikroorganizmus szaporodását, alacsony koncentrációban hatásos — kívánatos, de nem előfeltétel, hogy therápiás szinten magasabbrendű növényekre és állatokra nem, vagy alig legyen toxikus.

Az új antibiotikumok iránti fontosságot több ok sürgeti, annak ellenére, hogy a világ gyógyszertermelésének mintegy kétharmad részét az antibiotikumok teszik ki. Az emberi gyógykezelésben sok jó hatásuk ellenére káros oldaluk is megmutatkozott. Így pl. rezisztens baktériumtörzsek keletkeztek, néhány antibiotikummal szemben már 70—80%-os rezisztencia alakult ki. A rezisztens baktériumtörzseknek más antibiotikumokkal szemben megmarad, sőt fokozódhat az érzékenysége. A fokozott antibiotikum használat csökkenti a szervezetben az immunanyagok termelődését, melynek következtében újrafertőzés léphet fel. A sok baktériumra ható úgynevezett széles-spektrumú antibiotikumok (*aureomycin*, *kloranfenikol* stb.) megbonthatják a bélflóra egyensúlyát és az addig ártalmatlan szaprofita baktériumok patogénekké válhatnak. Allergiás túlérzékenység fejlődhet ki, különösen a sebek kezelésével kapcsolatban. Mindezek a tények arra késztetik a kutatókat, hogy a gyógyászat számára jól használható, nagy hatású antibiotikumokat állítsanak elő a következő fontosabb követelmények figyelembevételével: In vivo legyenek hatékonyak, legyenek vízben oldhatók, élettani pH mellett hassanak, ne legyenek toxikusak a szervezetre, ne váltsanak ki mellékhatásokat, allergiát, ne alakuljon ki velük szemben rezisztencia a kórokozókban, kis mennyiségük is hatékony és hatásuk meghatározott irányú legyen, előállításuk ne legyen körülményes és költséges. E szigorú kívánalmak azok, melyek magyarázatát adják annak, hogy a sok száz antibiotikumnak csak elenyésző kis mennyisége használható fel a therápiában.

Nemcsak az emberi gyógykezelés igényli az antibiotikumokat, hanem az állattenyésztésben és a növényvédelemben is egyre szélesebb körben

használgják őket, túlmenően antiinfekciós hatásaikon. A vizsgálatok során ugyanis kiderült, hogy több antibiotikum, kis mennyiségben adva a szokványos táplálékhoz, nagyban fokozza az állatok növekedését, fejlődését, csökkenti az állatok mortalitását, serkenti a megtermékenyítő képességet, jelentősen emeli a tojáshozamot stb. Az állatok növekedésére különösen jó hatású, ha vitaminokkal együtt kerülnek a tápcsatornába. Hazai készítmények, a Vitacillin (B<sub>12</sub>) vit. + penicillin) és az Erra (B<sub>12</sub> + terramycin), 15%-os súlytöbbletet eredményeztek a sertéseknél. Sikeresen alkalmazták a terramycint a takarmánykeverékben pl. a halak hasvízkór betegségének gyógyítására is. A növénytermesztés számos területén megindult az antibiotikumok felhasználása, amit lehetővé tesz az, hogy nagyobb tisztítás nélkül felhasználhatók ilyen célokra és így olcsón beszerezhetők. Alkalmasak a baktériumos és gombás fertőzések leküzdésére, különösen jelentősek a fitopatogén gombákat elpusztító mycolitikus baktériumok. Megállapítást nyert, hogy 581 mol. súlyig minden antibiotikumot felvesznek a növények és ezek raktározódni is képesek. A levelekre permetezett antibiotikum jól behatol a növények szöveteibe. Számos példát lehet felhozni ezek sikeres alkalmazására. Pl. a babvész kórokozóját, a *Pseudomonas phaseolica*-t a *Penicillium chrysogenum* és a *Streptomyces griseus* fermentlevével való permetezés elpusztította; a lucerna lisztharmata az actidion permetlé hatására 48 óra alatt eltűnt a levélről a növény károsodása nélkül. Jó hatású a griseofulvin a gombás fertőzések ellen. A gyümölcsfákba a törzsön készített nyíláson át, vagy permetezéssel juttatják be a hatóanyagot. A növények mikrobiális kórokozói mellett még egyes rovarkártevők ellen is fel lehet használni az antibiotikumokat. Valószínű, hogy a rovarok bélfalában élő szimbionta mikroszervezeteket pusztítják el, ami egyúttal a rovar elpusztulásához is vezet. Egyes antibiotikumok fokozzák, stimulálják a növények fejlődését. Jó védelmet nyújtanak némely mezőgazdasági terméknek, pl. piacra kerülő, tárolás alatt levő zöldségféléknek, a mikrobiális behatásra fellépő romlása ellen. Sikeresen alkalmazták azokat a húsfélék tárolásánál is.

A talajban élő antagonista szervezetek a növényeknek adnak segítséget egyes patogén mikrobák leküzdésében. Különösen a talajlakó *Streptomyces*-ek és egyes gombák jelentősek ebben. Szovjet kutatók tapasztalata, hogy egyes antagonista fajok jól fejlődnek bizonyos kultúr-növények gyökérzónájában (pl. a lucernánál), amit a gyökér által kiválasztott speciális vegyületek segítenek elő. Ezek egyben szelektálják a gyökér mikroflóráját is. Nyilvánvaló, hogy a kedvező talaj-mikroflóra társulásnak kialakítására a szokványos agrotechnikai műveletek mellett az antagonista szervezeteken keresztül is mód nyílik. Ilyen jellegű befolyásolás a kórokozó mikrobák leküzdésében jöhet számításba. Fokozni kell tehát az antagonista mikrobák fejlődését a kiválogatott tenyészetek talajba juttatásával (a magvak csávázása stb.), vagy olyan növények vetése, illetve kombinációja révén, melyek az antagonista mikrobák felhalmozódását elősegítik. Feltételezhető, hogy a növények természetes védettségét, immunitását nemcsak a talajból felszívott baktériumölő

anyagok okozzák, hanem ezeket a növény maga is termeli. A sterilebb viszonyok között élő növény kevésbé áll ellen a fertőzésnek, mint a természetes viszonyok között élő. A nagyobb fokú védettséget az okozhatja, hogy a gyökérzeten keresztül antibiotikumok jutnak a növény szervezetébe. Ezek a kísérleti eredmények utat mutatnak magasabbrendű növények immunitási kérdéseinek tanulmányozásához.

A fentiekből kitűnik, hogy az antibiotikumok felhasználási területe rendkívül nagy és egyre bővül. Alkalmazásukkal kapcsolatban újabb igényekkel lépnek fel a kutatók felé. Ezen túlmenően még sok biológiai probléma vár megoldásra az antibiotikum-kutatásban. Izgalmas vizsgálati terület az antibiotikumok hatásmechanizmusának kérdése, vagyis annak megállapítása, hogyan fejtik ki a statikus, — cid vagy litikus hatasukat. E kérdés megoldásában az utóbbi időben már jelentősen előrehaladtak, de még igen sok a nyitott kérdés. A genetikai kódnak molekuláris szinten való ismerete tette lehetővé, hogy sok klinikailag hasznos antibiotikumnak a hatásmechanizmusát megismerhessük. Az utóbbi két évben az antibiotikumok hatásának molekuláris feltárása nagy lépésekben haladt előre, s így hatásmechanizmusok alapján három nagy csoportba foglalják őket: (W. CARTER, MC CARTY).

1. Vannak olyanok, amelyek zavarják a nukleinsavak replikációjának és csoportosulásának mechanizmusát, vagy módosítják a genetikai információk lefordítását. A bakteriosztatikus hatás tehát egy metabolikus funkciónak a megakadályozását jelenti (*antimetabolit*-ok) pl. a kloramfenikol és tetracyclin blokkolják az m RNS kapcsolódását a ribo- illetve polysomákhoz, és ezek akadályozzák a fehérjék bioszintézisét.

A baktericid hatás egy olyan folyamat eredménye, mely a sejtorganelumokat szétroncsolja, vagy hibás fehérjeszintézist eredményez. Így pl. *streptomycin* a nem funkcionális fehérjék képződését váltja ki, a genetikai kód helytelen leolvasása eredményeként. A tetracyclin blokkolja a t RNS kapcsolódását és még kialakulatlan polipeptideket eredményez a puromycin. Egy fontos kérdés még nincs eldöntve: mi a magyarázata az antibiotikumok szelektív hatásának.

2. Befolyásolják a bakteriális sejtfal bioszintézisét.

3. A plazmamembránok funkcióját módosítják.

Feltáratlan kérdés még maga az antibiózis lényege is. Az antibiotikum termelés vajon a létért való küzdelem megnyilvánulása-e, vagy organizmusok normális esetleges patológiás anyagcsereterméke. Eddig sok izolált antibiotikum részletes farmakológiai vizsgálata nem történt meg s így sok kórokozó ellen — különösen vonatkozik ez a dermatophytonokra —, nincs hatásos gyógyszer. Érdekes biológiai problémát vet fel a rezisztens törzsek kialakulása is. Vajon milyen tényezők eredményezhetik — mutáció vagy adaptáció?

Az eddig megismert nagy számú antibiotikum csoportosítása többféle alapon történhet. Kémiai felépítésük nem megfelelő erre, mert még soknak nem ismerik a szerkezetét és az eddig megismertek is struktúrájuk tekintetében igen eltérőek. Általában kis molekulájú vegyületek. Egyeségesebb csoportot képeznek a baktériumok által termelt peptidszerű an-



tibiotikumok. Nagy hasonlóság van az *aureomycin* (*chlortetracylin*), *terramycin* (*oxytetracylin*) és az *acromycin* (*tetracyclin*) között, melyeket „tetraciclinek” névvel foglalnak össze. Ugyancsak hasonló tulajdonságú egy polyen csoport, mely a gombák növekedését gátolja. Nem lehet osztályozni őket hatásmechanizmusuk alapján sem, ugyanígy a hatásuk sem ad egységes alapot erre. Éppen ezért osztályozásuk aszerint történik, hogy honnan származnak, milyen organizmusnak a termékei. E csoportosítás alapján megkülönböztethetjük a baktériumok, sugárgombák (*Aktinomycetales*), mikroszkópikus gombák, magasabbrendű gombák, zuzmók, algák, mohák magasabbrendű növények és az állatok által termelt antibiotikumokat. Az ismert antibiotikus vegyületeknek több mint 50%-a a *Streptomyces*-ektől származik. (Eddig ezernél több antibiotikumot írtak le az *Aktinomycetales* köréből.) Alacsonyabbrendű gombák szolgáltatják az eddig ismert antibiotikumok 12%-át, baktériumok a 11%-át, *Basidiomycetá*-k a 6%-át és a zöld növények kb. a 14%-át.

A magasabbrendű gombáknak csak kis részét vizsgálták meg antibiotikus hatásosság szempontjából, így a *Hymenonycetá*-k mintegy 15 ezer fajából kb. 2 ezer fajt. Néhányból sikerült antibiotikumot előállítani, mint a *clitocybin*-t, *polyporin*-t, *grifolin*-t stb., de ezek közül a terápiában csak keveset alkalmaznak, részben toxicitásuk, részben gyengébb hatásuk miatt. Hazai viszonylatban BOHUS, GLÁZ és SCHEIBER foglalkoztak elsősorban magasabbrendű gombáknak a rezisztens baktériumokra és gombákra gyakorolt hatásával. 108 magasabbrendű gomba hatásvizsgálatát végezték el négy baktériumra és a *Candida albicans*-ra vonatkozóan. A gombák 49%-a gátolta a különböző baktériumokat és 15%-a a *Candida albicans*-t.

A zuzmóknál sok faj esetében mutattak ki, főleg gyengébb, antibiotikus hatást (EVANS, BRUKHOLDER és munkatársai.) A hatóanyagok között legtöbbet szerepel az uzninsav, jelentősek a depsid vegyületek, mint pl. a *lekanorsav*, *evernsav* és a depsidon vegyületek, mint a *physodsav*, *lobársav* stb. Külön lehet megemlíteni a zuzmókból származó néhány organikus sav antibiotikus hatását (pl. *roccelsav*) és a lakton szerkezetű hatóanyagokat (pl. a *vulpinsav*).

A zöld fotoszintázó növényeknél az antibiotikus anyagok (*fitoncidok*) kutatását először a virágos növényeken és a harasztokon kezdték. Hatóanyagaik közé sorolhatók egyes illóolajok (pl. a *timol*, *mentol*), melyekben erős baktericid hatású fenolok, terpénalkoholok vannak. Egyes esetekben a magasabbrendű növényekben olyan nagy hatású antibiotikus anyagokat mutattak ki, melyeket a mikroszervezetek is termelnek. Pl. *Penicillium citrinum* által termelt citrinint kimutatták egy északausztráliai növényfajta, a *Crotolaria crispata* levelében is és a *Mycobacterium tuberculosis* által termelt antibiotikus anyag izomérjét izolálták a *Plumbago europea* nevű virágos növényből. TOROPEOV a hagymából izolált kristályos anyagot, mely egy mg %-os koncentrációban megöli a *Staphylococcus*-t. A fokhagymában levő *allicin* ötezerszeres hígításban is elpusztítja a tbc-baktériumokat. A retegmagból előállított rafanin erősen baktericid és toxikus hatású. A *tomatin* a paradicsomból, a *kanarillin* a

szójaszisztéből izolálható és a kolera kórokozójára hatnak. A *cepharantin* a tbc és a lépfene baktériumok ellen alkalmazható. A *Hypericum*-ból előállított anyag a bőrgombásodás ellen használható jó eredménnyel, a páfrányok antibiotikus anyagai a férgek ellen. Egyéb fitoncid anyagok pl. a *trapeolin*, *populon*, *quercitin*, *crepin* stb. Eddig mintegy 15 ezer növényfajt vizsgáltak meg, s ezer növényfajnál észleltek baktericid hatást. Ötven féle hatóanyagot izoláltak és identifikáltak.

Általában ezek szelektív antibakteriális anyagok, s a közepes hatósugarúak közé tartoznak. Vegyi tekintetben igen különbözőek. Mennyiségük időnként változó, fiatal növényekben általában több. Néha csak egyes szervekben, felületeken vagy egyes sejtekben képződnek előanyag vagy hatóanyag formájában. Esetleg csak károsodáskor, kórokozó behatolásakor vagy légzési zavarok esetén alakulnak ki. Az anyagok jó része toxikus hatású. Jelentősek azok a fitoncid anyagok, melyek a gombás fertőzésekre hatnak kedvezően. Pl. a *plumbagin*, *raphanin*, *tomatin*, *violacein* stb.

Az algák antibiotikus és toxikus hatásának vizsgálatát csak később kezdték meg, de így is igen sok munka számol be ilyen irányú tulajdonságaikról. A ma ismert kb. 25 ezer alga-faj mindegyike speciális biokémiai sajátossággal is rendelkezik, s ez érthetővé teszi azt, hogy az antibiotikus hatóanyagok iránti kutatások is sokat ígérőek lehetnek. Egy algakultúrában az első hatóanyagot HARDER találta (1917), de csak 1940-ben kezdett PRETT foglalkozni hasonló anyagokkal. Ezután fordult az ökológusoknak és a hidrobiológusoknak az érdeklődése az anti-biózis problémája felé, és ennek alapján megkezdték a tengeri algák kivonatainak vizsgálatát antibiotikus anyagokra vonatkozóan. BRUNO Woltersnek az összefoglaló munkája ad tájékoztatást az algák között előforduló antibiotikus és toxikus anyagot termelő fajok számáról. Továbbá csoportosítását adja azoknak a vegyületeknek, melyek az antibakteriális tulajdonságot eredményezték.

Ilyenek:

a) a zsírsavak, melyek elsősorban a zöld algákban gyakoriak, pl. a *Chlorella vulgaris*-ból nyert „chlorellin”,

b) Carbonsavvegyületek, melyek a *furforol*, *methyلفurfurol*, *n-valeraldehid* és *benzaldehid* keverékének mutatkoznak.

c) Terpének. A tengeri algák terpénkeveréke a férgek ellen hat, a *Zooxanthella*-k antimikrobiális terpéneket termelnek.

d) Peptidek. Főleg a kék algák toxinjai tartoznak ide. Leginkább a *Microcystis* toxinját vizsgálták az ún. „fast-death-factor”-t (gyors halál faktor). A *Cyanophyceák*-nál előfordulnak a ciklikus peptidek is. Ez azért is érdekes, mivel ilyeneket a baktériumoknál és a sugárgombák-nál is megismertek pl. *gramicidin*, *tyrocidin*, *polymixin*, *bacitracin* stb.

e) Fenolok. Főleg a barna és a vörös algákban gyakoriak. A *Rhodomela larix* (vörös alga) antimikrobiális hatása valószínű brómozott fenolokra vezethető vissza (MAUTNER). A *Sargassum* extraktumának, a „sargatinnak” antibakteriális hatása egy *polyfenol-arginin* komplexben rejlik.

f) Klorofill származékok. Bizonyították azt, hogy a *Chlorella vulgaris* var. *viridis* klorofillidjéből fényindukció hatására három anyag keletkezik. Ezekből egy gátló hatású (valószínű a chlorellinnel lesz azonos). Suda feltételezi, hogy a *chlorellin* mellett még más hatóanyagok is vannak, melyek a sejt pigmentekből vezethetők le. Ezt az elméletet más zöld növények esetére is alkalmazni lehet.

g) Toxinok. Ezeket főleg a *Chrysophyton*-okból és a *Pyrrophyton*-okból mutatták ki.

Az antibiotikus anyagok kutatásában legkésőbb a mohák felé fordult a figyelem, bár mintegy 25 ezer fajuk igen sokféle anyag előfordulására adja meg a lehetőséget. Kémiai anyagaikra vonatkozóan eddig a tartalék szénhidrátokkal, membránanyagaikkal, éterikus olajokkal, sterinekkal, triterpénekkal, fenolokkal és az ureidekkel foglalkoztak. A moháknál először Bauer mutatott ki gátló anyagot 1942-ben. MADSEN és POTES 1952-ben adták hírül, hogy a *Sphagnum portoricense*, a *Sph. strictum*, a *Conocephalum conicum* és a *Dumortiera hirsuta* bizonyos produktumai meghatározott pozitív antibakteriális reakciót adnak, sőt a *Sphagnum* fajok a gombákra is gátlólag hatnak. 1959-ben RAMOULT foglalkozik a *Sphagnum*-ok antibiotikus tulajdonságainak kérdéseivel. Megállapítja, hogy vizes, éteres, alkoholos kivonatai gátolják a *Sarcina lutea* szaporodását. A mohákra vonatkozólag ismert dolog, hogy kártevőjük jóval kevesebb mint más növényeknek, és herbáriumban való eltartásukhoz nincs szükség speciális kezelésre. Annak ellenére, hogy sok faj tömött, nedves párnákat képez, a penészek nem telepednek meg rajtuk. 1954-ben WOLF leírt a *Mnium carolinianum* kapszuláján egy parazita ascomyceta gombát, és még néhány esetben mutatták ki paraziták jelenlétét a mohákon. Az volt többeknek a véleménye, hogy a parazita gombák növekedését a mohák speciális gátló anyagaikkal akadályozzák meg. Ezen elgondolásokból kiindulva végeztek vizsgálatokat Mc Cleary és munkatársai 1959-ben 12 mohafaj különböző oldószerekkel nyert oldatával 9 tesztorganizmussal szemben. A vizsgált mohák közül három mutatott határozott gátlást, így az *Anomodon rostratus* kivonatai 6 organizmussal szemben. Leghatásosabb volt a *Staphylococcus aureus*-ra, a *Phytomonas phaseoli*-re, a *Salmonella pullorum*-ra és *Micrococcus flavus*-ra. Még hatásosabbnak mutatkozott az *Orthotrichum rupestre*. Kiemelkedő gátló hatást fejtett ki a *Salmonella paratyphi*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* és a *Micrococcus flavus*-szal szemben. A *Mnium cuspidatum* gátolta a *Micrococcus flavus* és a *Streptococcus pyogenes* fejlődését. Meg kell jegyezni, hogy egyes eredmények, más és más időpontban begyűjtött anyag felhasználásával változtak (egyes megfigyelések szerint a mohák a legtöbb hatóanyagot az őszi és tavaszi időszakban tartalmazzák). Jól látható MC CLEARY kísérleteiből az is, hogy ugyanazon mohafajnak különböző oldószerekkel előállított oldatai eltérő eredményeket adnak. Mindezekből következik, hogy többféle hatóanyagról lehet szó. Az eredmények mutatják a fiziológiai különbségek eltérő és egyben nem stabil produktumait.

A kezdeti eredmények után 1966-ban megjelent MC CLEARY és L. WALKINGTON újabb dolgozata „Mosses and antibiotics” címen, melyben újabb eredményeikről számolnak be. 33 különböző nemzetség 50 fajáról szolgáltatnak adatokat, azok alkoholos kivonatának antibiotikus hatását illetően. Vizsgálatainál az oxfordi „csésze módszer”-t alkalmazták. A vizsgált fajok közül 18 határozottan erősebb antibiózist mutatott, míg 7 faj csak gyengén pozitív volt. A maximális gátlási zónák az *Atrichum undulatum* kivonatának hatására a *Gaffkya tetragena* és a *Staphylococcus aureus*-szal szemben alakultak ki. Ez utóbbi mohafaj rendelkezik a legszélesebb antibiotikus spectrummal, de kiemelkedő ez a tulajdonság a *Tortula ruralis*-nál is. A kísérletben szereplő nemzetségekből az *Atrichum*, *Dicranum*, *Mnium*, *Ortothrichum*, *Polytrichum*, *Sphagnum*, *Tortula* keltettek reményt a későbbi kísérletek számára. A pH érték változása nem befolyásolta lényegesen a hatásfokot. Az egyes fajok kivonatának aktivitását illetően két elképzelése van: a) oka lehet a nem ionizált organikus savaknak a felhalmozódása, b) bizonyos anyagok jelenléte, melyek között a polifenolok szerepét hangsúlyozzák ki. Papírkromatográfiai vizsgálatok során négy kémiai csoport jelenlétét mutatták ki, ezek a polifenolok, szénhidrátok, aminosavak és organikus savak.

Néhány évvel ezelőtt tanszékünkön is megindult a kutatás a mohák antibiotikus anyagai után. Ezt indokoltta az, hogy

1. A mohákkal kapcsolatban más irányban, így — szisztematikai, ökológiai, élettani — vonalon is folyik itt kutatás. E munkák kölcsönösen kiegészítik és támogatják egymást.

2. A mohákra vonatkozó már fentebb említett megfigyelések, továbbá az irodalomból ismert eredmények feljogosítanak ez irányban újabb kutatásokra.

3. Példák bizonyítják azt is, hogy a magasabb rendű növények is tartalmazhatnak nagy hatású antibakteriális anyagokat.

4. Nagy szükség van a gyógyászatban a fokozódó rezisztencia miatt a nem toxikus, in vivo is alkalmazható antibiotikumokra, baktériumok, férgek, de elsősorban a patogén gombák ellen. A mezőgazdaság is sokoldalúan fel tudja használni azokat.

5. Amennyiben a mohák tartalmaznak hatóanyagot, nem kell a költséges és hosszadalmas fermentációs eljárást alkalmazni, mivel a hatóanyag a moha szervezetéből közvetlenül kivonható.

Vizsgálataimat azoknál a moháknál végeztem, melyek könnyen gyűjthetők be nagyobb tömegben. A mohák begyűjtése utáni tárolást, feldolgozást megkönnyíti az is, hogy kedvezőtlen körülmények között, vagyis száraz állapotban sokáig képesek anabiotikus életet folytatni, és kedvező feltételek közé kerülve egy-két perc alatt aktív életműködést kezdenek. Kísérleteimnek mikrobiológiai részét a Heves megyei KÖJÁL laboratóriumában végeztem. Itt kell köszönetet mondanom DR. KOVÁCH KATALIN főorvosnőnek és VIRÁGH MÁRIA laboratóriumi asszisztensnek, akik ebben a munkában messzemenő támogatást nyújtottak.

A kísérletek első periódusában a következő, egyszerű eljárást alkalmaztam:

Petri-csészében sima agár táptalajra vittem fel a táblázatban szereplő 7 féle baktériumot. Ezután a vizsgálandó mohák számának megfelelően 7 mm átmérőjű lyukat vágtam ki dugófúróval az agár-lemezből és ebbe helyeztem el a moha kivonatot. Az első 12 mohafaj vizsgálatát azok vizes kivonatával végeztem, vagyis a moha szuszpenzió leszűrése után kapott oldattal. Eredmény egy esetben sem mutatkozott. Ebben szerepe lehet annak, hogy a hatóanyag vagy ki sem oldódott, vagy koncentrációja túlságosan lecsökkent. A továbbiakban magát a mohaőrle-  
ményt, illetve szuszpenziót használtam fel a vizsgálatokhoz. Ennél már számos esetben keletkezett a lyukak körül növekedésmentes zóna, melynek a méretéből az antibiotikus anyag hatásosságára lehet következtetni. A mohaszuszpenziót felhasználás előtt 30—40 percig ultraibolya besugárzással részben csíramentesítettem. Az eredmények leolvasása 17—20 órás, 37°-os inkubáció után történt. A mellékelt 1. sz. táblázat foglalja össze az eredményeket. A feltüntetett számok mm-ben adják meg a növekedésmentes zóna átmérőjét. (Ahol ez nem szabályos kör alak, ott a legnagyobb és a legkisebb átmérők értékeit tüntettem fel.) Az „r” a részleges, nem tisztán kiértékelhető eredményekre utal, a Ø jelzés a negatív eredményeket mutatja, a — jel esetén kísérlet nem történt. A kísérletnél felhasznált baktériumtörzsek az Országos Közegészségügyi Intézet gyűjteményéből származnak: 112,002 *Staphylococcus aureus* 306; 35.034 *Escherichia coli* 604; 61.370 *B. proteus* 569. A táblázat adatai alapján a következő megállapításokat lehet tenni:

1. A viszonylag nagy hatósugarak kialakulásának oka lehet talán az az ultraibolya besugárzás is, mely a sejtpigmentekből egy gátló anyag keletkezését váltotta ki (L. fentebb). Közrejátszhatott ebben és a néha változó eredményekben az is, hogy a nem egészen steril anyagban levő gombák és baktériumok anyagcseretermékei befolyásolták a moha hatását.

2. A *Pseudomonas pyocyanea*-ra egy moha sem gyakorol hatást.

3. A legtöbb esetben a *Shigella flexneri* és a *Sh. sonnei* reagált a hatóanyagra, és ez a hatás ugyanannál a mohánál egyszerre mutatkozott.

4. Ha a moha baktericid hatású, ez rendszerint több baktériumra is vonatkozik.

5. Különösen nagy antibakteriális spektrum nyilvánult meg a *Hylocomium proliferum*-nál, mely többszöri ismétlés mellett is fennállt. Határozottabban alakult ez ki a *Tortella*-nál is.

6. Igen specifikus hatású a *Dicranum scoparium*. Háromszori ismétlésnél is határozottan mutatkozott a kioltási gyűrű a *B. proteus*-nál.

7. A mohák rokonsági körét vizsgálva, néhol azok antibakteriális hatásában összefüggés látszik (pl. a *Brachythecium*-nál, a *Camptothecium*-nál és *Thuidium*-nál).

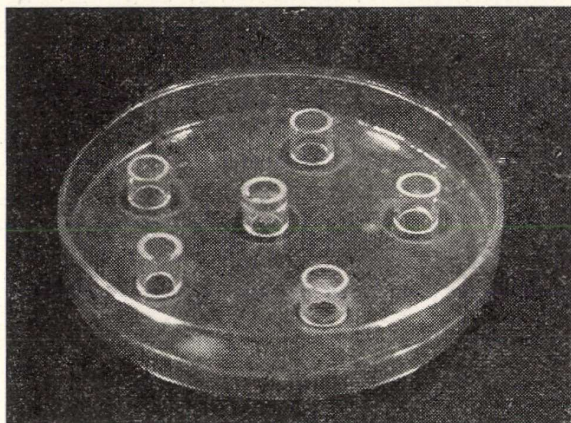
8. Sok a nehezen kiértékelhető eredmény (r), ezenkívül a vizsgálat megismétlésekor nem mutatkozik azonos hatás. Ennek magyarázatát a következőkben keresem:

- a) A mohákat több helyről gyűjtöttem, s talán hatóanyag képződésére maga a termőhely, sőt az időpont is befolyással lehet.



b) Néha friss, más vizsgálatoknál régebben begyűjtött anyagot használtam fel.

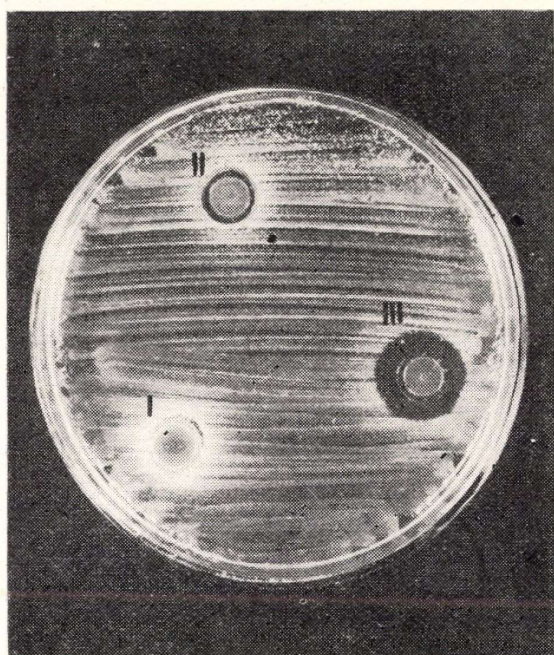
Új eljárást jelentett az, amikor a megtisztított és megszáritott mohából kapott őrleményből vizes kivonatot készítettem és ezt használtam a tesztbaktériumok vizsgálatára. Az eredmények jóval gyengébbek voltak, a kiértékelést zavarta az is, hogy az oldatok sterilizálása nem volt tökéletes. Számos vizsgálat eredményéből ki lehet mégis emelni az *Anomodon viticulosus*-t, mely hatott a *Staphylococcus aureus*-ra, *Shigella flexneri*-re, részlegesen a *Salmonella typhi*-re és az *Escherichia coli*-ra, valamint a *Dicranum scoparium*-ot, mely gyengébb hatást mutatott a *B. proteus*-szal, a *Shigella flexneri*-vel és olykor a *Staphylococcus aureus*-szal szemben. A *Hypnum cupressiforme* több esetben hatott a *B. proteus*-ra, az *Escherichia coli*-ra, *Staphylococcus aureus*-ra és a *Salmonella typhi*-re. A *Plagiothecium roseanum* a *Proteus vulgaris*-ra és a *Sh. flexneri*-re; a *Bryum capillare* is több baktérium ellen mutatott aktivitást.



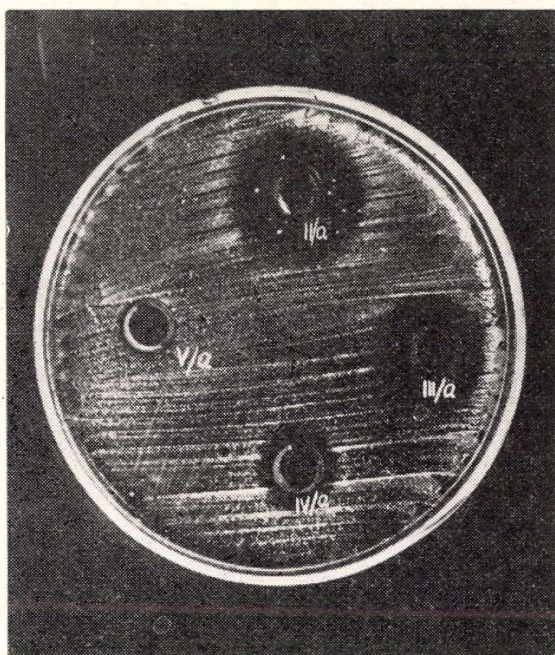
1. kép. A kísérleteknél alkalmazott „cilinderes” módszer.

Sokkal egzaktabb módszer következett, amikor a moha száraz anyagából készített vizes kivonatot liofilizáltam. Ez lehetővé tette az így kapott anyag pontos mérését. (Itt kell megjegyezni, hogy ezek az anyagok erős higroszkópos tulajdonsággal rendelkeztek, valószínű, hogy a mohák vízgazdálkodásában, az erős és gyors vízmegkötésében ezek is szerepelnek.) Ezenkívül sikerült a kivonatokat tökéletesen sterilizálni. Táptalajul marhahúsleves agárt (OKI) használtam és erre szélesztettük a 4 órás baktérium tenyészeteket. A kivonatokat 7 mm belső átmérőjű üveg-cilinderekbe helyeztük (kb. 3—3 cseppet) (1. sz. kép) és 16—22 óráig tartó 37°C-os inkubáció után értékeltem ki az eredményeket, amelyeket a 2. számú táblázat tüntet fel. Ebből kitűnik, hogy elsősorban az *Anomodon viticulosus* mutat itt is erős gátló hatást a *Staphylococcus aureus*-szal szemben és többszöri ismétlés után is hasonló eredmény született. Feltűnő továbbá az a jelenség, hogy az oldatok nem a legtömegebb koncentrációban hatottak, hanem egy bizonyos hígítási határon





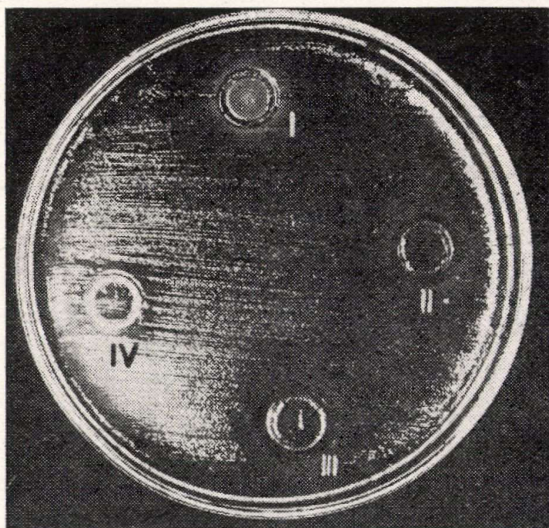
2. kép. Az *Anomodon viticulosus* vizes kivonatának hatása a *Staphylococcus aureus*ra 19,9 mm III., 11 mm II.



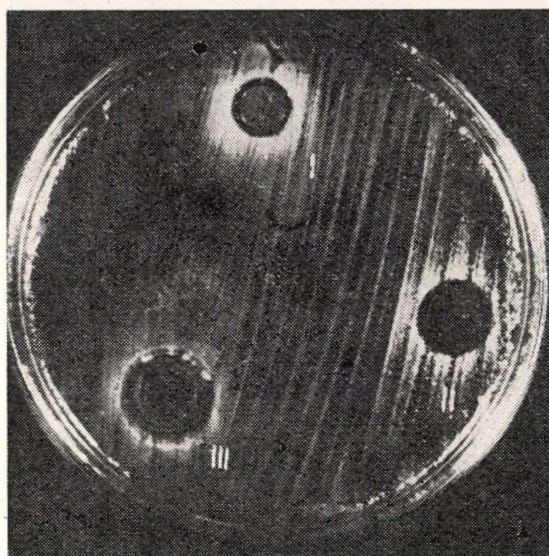
2 a. kép. Az előző megismétlés után 27 mm II., r—22 mm III/a, 16 mm IV/a, 11 mm V/a.

belül. Ebből kifolyólag, lehet talán enzimatis hatásra is gondolni, ahol ugyancsak előfordulnak hasonló esetek, vagy a töményebb kivonatok diffúziója lassúbb. Az előző kísérletekkel összehasonlítva továbbra is kiemelkednek antibiotikus aktivitásukkal az *Anomodon* (2, 2/a kép), *Polytrichum*, *Dicranum*, *Thuidium* és a *Plagiothecium* fajok (3, 4, 4/a, 5 kép). Mivel sok esetben, különösen a *Polytrichum* fajoknál jellegzetes színeződésű a kivonat, feltételezhető, hogy valami színes reakcióképes polyen vagy konjugált polyen vegyület váltja ki a gátló hatást. Erre vonatkozó vizsgálatokat megkezdtem az anyagok gélfiltrációs szétválasztásával és az egyes frakciók spektrofotométeres és baktericid hatásának vizsgálatával. A különböző módszerekkel végzett kísérletek eredménye szerint többféle gátló anyag lehet jelen. E kérdés tisztázását segíti elő az a módszer is, hogy ugyanabból a mohából más oldószerekkel készítek kivonatot. Az oldószer bepárlása után a szárazanyagot fiziológiás konyhasó oldattal keverem el. A beszárított anyagnak csak egy része oldódik a vizes fázisban. A vizes fázisból a továbbiakban hígítási sorozatot készítek, minden esetben újra ötszörösére hígítva a kiindulási oldatot. Az így kapott eredmények közül az *Anomodon viticulosus* etilalkoholos extraktuma mutatott már ismételten gátló hatást az *Sh. flexneri*-re. Az I. hígításban 13, a II. hígításban 15 és a III. hígításban 16 mm-es gátlási zóna keletkezett (6. sz. kép). Az eddigiektől újabb eljárás az is, hogy a leoltás után 10—12 órára az anyagot hűtőszekrénybe helyezem, hogy a mohakivona-



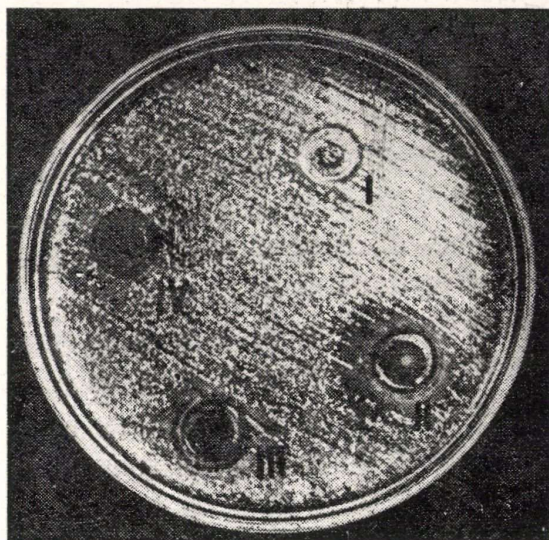


3. kép



4. kép

5. kép



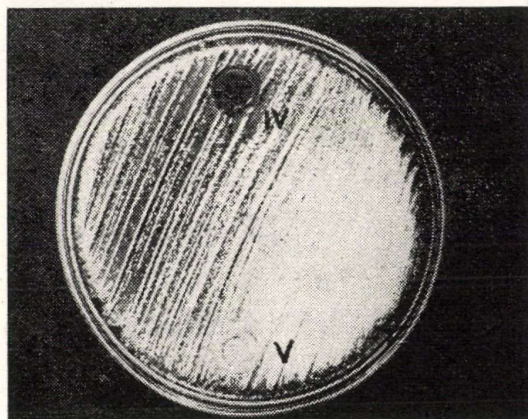
3. kép. A *Thudium delicatulum* vizes kivonatának hatása a *Salmonella typhire*. 14 mm II. és 14 mm III.

4. kép. Az *Isothecium viviparum* vizes kivonatának hatása a *Staphylococcus aureus*ra. 14 mm II. és 12 mm III.

4 a. kép. Az előző tovább hígítva 11 mm IV.

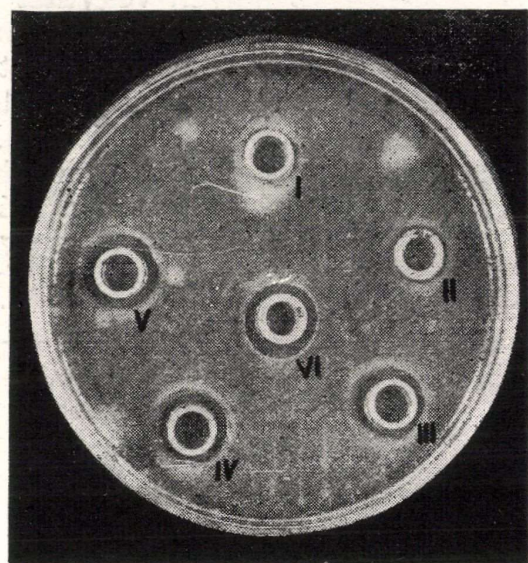
5. kép. *Leucorbium glaucum* vizes kivonatának hatása a *Staphylococcus aureus* r. III., 13 mm IV.

6. kép. *Anomodon viticulosus* vizes és alkoholos kivonatának hatása *Shigella flexneri*: vizes kivonat: 10 mm II., 13 mm III., alkoholos kivonat: 13 mm I/a, 15 mm II/a, 16 mm III/a.



4/a kép

6. kép





7. kép. A *Sphagnum* akadályozta a penészgomba kifejlődését.



tok diffúziója még a baktériumok elszaporodása előtt végbemehessen. E módszer alkalmazása után a gátlási gyűrűk nagyobbak és határozottabban rajzolódnak ki.

Annak ellenére, hogy a mohák antibiotikus anyagainak kutatása nem messze nyúlik vissza, igen sok eredmény, adat gyűlt már össze. Ezek között még nagy a bizonytalanság stabilitásukat illetően. Mindenesetre kezd kirajzolódni a kép, mely megmutatja, hogy hol érdemes kutatni, s milyen módszerek alkalmasak a felmerülő problémák megoldására. A feladat a továbbiakban még igen nagy: kiválogatni azokat a mohákat, amelyek pozitívan és állandó jelleggel mutatják a gátló hatást; a gyakori változó eredmények okát megtudni; az egyes mohafajoknak megfelelően a hatóanyagnak legjobb oldószerét kell feltárni; közelebb kell jutni a gátlásért felelős vegyületcsoportokhoz. Ezek után lehet gondolni csak in vivo alkalmazásra, esetleg más területen való felhasználásukra is. Egyes mohafajok, különösen a *Sphagnum*-ok, a penészedést, a gombásodást erősen gátolják és a gombakártevők ellen felhasználható anyagok nyeresére is lehet gondolni (7. sz. kép). A cikk utóbbi része az eddigi és még kezdeti eredmények kis összefoglalását adta, mely remélhetőleg módszereiben tökéletesedve és gazdagodva, hamarosan újabb adatok megszerzéséhez vezet.

I. T Á B L Á Z A T

Baktériumok: Mohák:	B. proteus	Escherichia coli	Pseudomonas pyocyanea	Salmonella typhi	Shigella flexneri	Sh. sonnei	Staphilococcus aureus
Amhidium Mougeotii (B. E.) Schimp.	Ø	Ø	Ø	—	36	r	Ø
Anomodon sp.	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	—	Ø 45/43	40/25 27/20	Ø r
Aulacomnium palustre (L) Schwägr.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	—	Ø
Bartramia promiformis L.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Brachythecium sp.	Ø Ø	r Ø	Ø Ø	—	Ø 36	Ø Ø	Ø Ø
Brachythecium velutinum (L) B. E.	Ø 38/27	Ø Ø	Ø	28/17	Ø r	Ø	Ø Ø
Camptothecium lutescens (Huds) B. E. M.	40/25	Ø	Ø	Ø	Ø	—	r
Camptothecium philippeanum (Spruce) Kindb.	r	r	Ø	—	35/30	32/36	Ø
Camptothecium sericeum (L) Kindb.	r r Ø	Ø Ø Ø	Ø Ø Ø	Ø	Ø Ø Ø	Ø Ø Ø	Ø 40/50 r
Catharinea undulata (L) W. etM.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	—	Ø
Conocoecephalum conicum (L) Dum.	Ø	Ø	Ø	—	22	37/35	Ø
Ctenidium molluscum (Hedw.)	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Dicranum alpinum	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Dicranum scoparium (L) Hedw.	24 16 20	Ø Ø Ø	Ø Ø Ø	—	Ø Ø Ø	Ø Ø Ø	20 Ø Ø
Dicranum undulatum Ehrh.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Encalypta sp.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø



# I. TABLAZAT

Entodon schreberi (Willd) Moenkem.	Ø	Ø	Ø	—	22	Ø	Ø
Hedwigia sp.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Hylocomium proliferum (L) Lindb.	Ø Ø Ø	25 35/30 25/30	Ø Ø Ø	—	50/33 20 21	Ø 25/22 r	50/37 r r
Hypnum cupressiforme L.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	25/15	Ø
Isoetecium viviparum (Neck) Lindb.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Leucobrium glaucum (L) Schimp.	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	—	Ø Ø	Ø Ø	r r
Lophocolea sp.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	12	Ø
Mnium stellare Reich.	Ø	r	Ø	—	50/30	32/37	Ø
Neckera sp.	Ø	20	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Plagiochila asplenioides (L) Dum.	r	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Rhytidiadelphus triqueter L L Warnst.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Riccia fluitans XLXL.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Scleropodium purum (L) Limpr.	—	—	Ø	—	Ø	Ø	Ø
Sphagnum recurvum P. Beauv.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	—	Ø
Sph. squarrosum Pers.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	—	Ø
Sphagnum sp.	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	23/30 Ø	28/25 r	—	Ø Ø
Syntrichia sp.	Ø	Ø	Ø	—	22	Ø	Ø
Thuidium abietanum (L) B. E.	Ø	25/22	Ø	—	r	23	Ø
Thuidium delicatulum (L) Mitt.	Ø	Ø	Ø	—	Ø	30	25/20
Tortella sp.	Ø	Ø	Ø	—	10	11	21

## II. T Á B L Á Z A T

Baktériu- mok	Salmonella typhi	Shigella flexneri	Escherichia coli	Staphylococcus aureus	Pseudomonas pyocyanea	B. proteus	Megjegyzések
Mohák							
Hylocomium proliferum	Ø	Ø	Ø	r. II. III.	Ø	Ø	2 mg/ml I. 0,2 mg/ml II. 0,02 mg/ml III.
Polytrichum attenuatum	10, II.	10, II.	11, II., I.	r	Ø	Ø	10 mg/ml I. 0,2 mg/ml II. 0,02 mg/ml III.
Dicranum fulvum	Ø	Ø	Ø	Ø	r	Ø	20 mg/ml I. 8 mg/ml II. 0,3 mg/ml III.
Hypnum cupressi- forme	12, I. II.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Hígítás az előzőhöz hasonló
Thuidium delicatulum	14, II. III.	Ø	17, III.	r III. IV., V.	Ø	Ø	40 mg/ml I. 10 mg/ml II. 0,33 mg/ml III.
Anomodon attenuatus	12, I. II.	Ø	17, I. II.	Ø	Ø	Ø	0,16 mg/ml IV. 0,082 mg/ml V. 0,041 mg/ml VI.
Anomodon viticulosus	Ø	Ø	Ø	11, II. 19,9 III. 16, IV.	Ø	Ø	Hígítás a továbbiakban az előzőhöz hasonló
Plagiothae- cium roeseanum	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	
Plagiothe- cium sp.	13, I. II. 10, III.	Ø	Ø	12, III.	Ø	Ø	
Isothecium viviparum	Ø	Ø	Ø	14, II. 12, III. 11, IV.	Ø	Ø	
Dicranum scoparium	10, III.	10, III.	10, III.	Ø	Ø	Ø	
Leucobryum glaucum	Ø	Ø	Ø	13, IV.	Ø	Ø	

Magyarázat: Ø — nem mutatott hatást,  
r — részleges hatás,  
arab számok a gátlási zóna méretét adják mm-ben,  
római számok a hígítás mértékét mutatják

## IRODALOM

- Carty, W. & Mc Carty: Molecular Mechanizms of Antibiotic Action Ann.. of. Int. Med. 5, (1966.), 1087—1113.
- Dr. Horváth János: Mikrobiológia. Budapest, 1962.
- Fehér & Oláh & Szatmáry & Szodoray—Uri: Orvosi mykológia. Bp., 1957.
- Alföldi & Ivanovics & Rauss: Orvosi Mikrobiológia. Budapest, 1960.
- T. Korzybski & W. Kurylowicz: Antibiotica. Jena 1961.
- Mc Cleary, J. A. & Walkington D. L.: Mosses and antibiosis, Revue Bryologique et Lichénologique 34. (1966.), 309—314.
- Mc Cleary J. A. & Sypherd S. & Walkington D. L.: Mosses as Possible Sources of Antibiotics, Science 131, (1959.), 108.
- Wolters, B.: Antibiotisch und Toxisch Wirkende Substanzen aus Algen und Moosen (1964.) 35—99.
- Madsen, G. C. & Potes, A. L.: Occurence of antimicrobial substances in chlorophyllose plants growing in Florida. Bot. Gaz. 113, 293—300.
- Topley & Wilson's: Principles of Bacteriology and Immunity. London, 1955.
- Természettudományi Lexikon. Budapest, 1965.